

Coordinador:  
Colaboradores:

Dr. Manuel de la Llata-Romero  
Dr. Juan Urrusti-Sanz  
Dr. Jesús Aguirre-García

# Mujer de 72 años de edad con astenia, adinamia, anorexia, obstrucción intestinal y anemia

María del Rosario Sánchez-Navarro,<sup>a\*</sup> Marcela Elizabeth Núñez-Martínez,<sup>a</sup> Pedro Álvarez-Sánchez,<sup>a</sup> Luis Carlos Moreno-López<sup>b</sup> y Enrique Gómez-Morales<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Banco de Sangre, <sup>b</sup>Departamento de Laboratorio Clínico y <sup>c</sup>Departamento de Hematología, Centro Médico ABC, México D.F., México

## Presentación del caso

El caso corresponde a una mujer de 72 años de edad, con antecedentes personales de obesidad, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica dependiente de oxígeno, insuficiencia venosa superficial desde hace 40 años, hipotiroidismo posttiroidectomía en tratamiento y grupo sanguíneo A RhD+. La paciente se encontraba bajo tratamiento con enalapril, complejo B, pantoprazol, levotiroxina, pentoxifilina y ketorolaco, teofilina, amlodipino, propafenona y ácido fólico. Recibió ocho ciclos de quimioterapia por cáncer de mama, a base de ciclofosfamida y doxorubicina.

Antecedentes quirúrgicos: tiroidectomía por bocio no especificado en 1987, colectomía e ileostomía por cáncer de colon en febrero de 2007. Mastectomía radical modificada derecha y mastectomía parcial izquierda en septiembre de 2007, por cáncer de mama ductal infiltrante.

Antecedentes obstétricos: dos gestas y dos paras sin complicaciones.

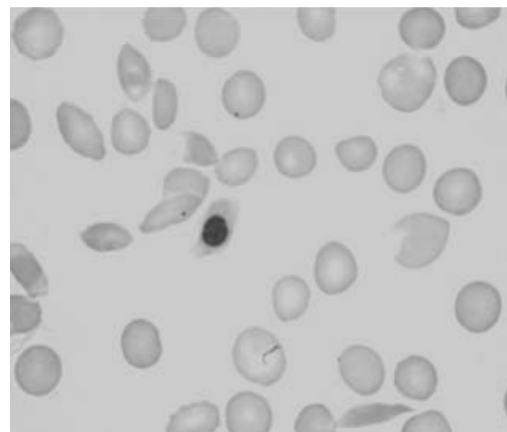
Antecedentes transfusionales: febrero de 2007, dos unidades de concentrados eritrocitarios y dos unidades de plasma fresco congelado; septiembre de 2007, cinco unidades de concentrados eritrocitarios.

Su padecimiento se inició en febrero de 2008 posterior a ciclo de quimioterapia y al encontrar en estudios de laboratorio de control hemoglobina de 8.1 g/dl, además de astenia, adinamia, anorexia y obstrucción intestinal; fue hospitalizada para estudio y tratamiento. A la exploración física se apreció palidez de mucosas y tegumentos y ligero tinte icterico, sin otro dato patológico. La citometría hemática a su ingreso reveló hemoglobina de 8.1 g/dl, hematocrito de 24.2 %, volumen corpuscular medio de 108.7 fL, concentración de hemoglobina corpuscular media de 33.3 %, ancho de distribución eritrocitaria de 18.8 % y plaquetas  $191 \times 10^3/\mu\text{l}$ , reticulocitos de 5.3 %. La tinción de sangre periférica mostró anisocitosis, macrocitosis, esferocitosis, basofilia difusa, algunos cuerpos de Howell-

Jolley y tres eritroblastos por cada 100 leucocitos (Figura 1) los tiempos de coagulación fueron normales, la bilirrubina total fue de 1.1 mg/dl, la deshidrogenasa láctica (DHL) de 771 UI/l, el antígeno carcinoembrionario de 1.4 ng/ml, el Ca 27-29 de 39 UI/ml y el Ca 15-3 22 UI/ml, dentro de parámetros normales; la T3, T4 y TSH estuvieron dentro de los valores de referencia normales (Cuadro I). La radiografía de torax reveló datos sugestivos de hipertensión pulmonar; el ultrasonido de hígado y vías biliares no presentaron alteraciones.

Por los hallazgos en la citometría hemática se le transfundieron dos unidades de concentrado eritrocitario O Rh D+, la citometría de control reveló hemoglobina de 8.8 g/dl, por lo que se le aplicaron dos unidades más de concentrado eritrocitario.

El banco de sangre indicó pruebas de compatibilidad positivas hasta fase Coombs con técnica salina, con rastreo de anticuerpos irregulares en suero débilmente positivo hasta



**Figura 1.** Frotis de sangre periférica al momento del diagnóstico. Se observa anisocitosis, basofilia difusa, un eritroblasto ortocromático y cuerpos de Howell-Jolley en dos eritrocitos.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: María del Rosario Sánchez-Navarro. Sur 136 número 116, Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, 01120, México D.F., México. Tel.: (55) 5230 8121. Fax: (55) 5230 8125. Correo electrónico: chayitosn\_20@yahoo.com.mx

**Cuadro I. Resultados de estudios de laboratorio y curso clínico**

Fecha	Hemoglobina g/dl	Reticulocitos %	DHL UI/l	Haptoglobinas mg/dl	Hemoglobina libre mg/dl	Evolución
11/02/2008	8.1	5.3				
12/02/2008	8.8		1127			
14/02/2008	12.4	5.0				Primer egreso
21/02/2008	7.2		1748			Reingreso
24/02/2008	6.2	16.4	1816			
25/02/2008	5.8	14.4		0.0	20.0	
27/02/2008	6.7	16.0	1163	0.0	12.0	
10/03/2008	9.9	6.8	1116			Segundo egreso
17/03/2008	8.2	10.5	1351	0.0	21.2	Reingreso
19/03/2008	9.4	8.9	1377	7.1	10.8	Alta
01/04/2008	12.4	5.3				Control

fase Coombs, autotestigo negativo, prueba de Coombs directa negativa. Se realizó búsqueda de anticuerpos en suero con panel estándar de eritrocitos comerciales con fenotipos conocidos; la imagen se muestra en el cuadro I, encontrándose especificidad para un probable anti-E y anti-S. El fenotipo eritrocitario mostró antígenos C, c, e, Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>b</sup>, k, Kp<sup>b</sup>, s, P, M y N positivos; E, Jk<sup>a</sup>, Fy<sup>a</sup>, K, Kp<sup>a</sup>, S, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, y A<sub>1</sub> negativos. Ante estos resultados se procedió a realizar pruebas de compatibilidad con cuatro gotas de suero mediante técnica de albúmina, incubación a 37 °C por 60 minutos, hasta fase Coombs y en unidades de concentrado eritrocitario compatibles se realizó fenotipo, negativo para antígeno E y S. Se le transfundieron dos unidades de concentrado eritrocitario el 14 de febrero y se egresó ese mismo día por mejoría clínica y citometría hemática de control, con hemoglobina de 12.4 g/dl.

Reingresó el 20 del mismo mes al encontrar en sus estudios de control hemoglobina de 7.1 g/dl, hematocrito de 20.9 %, volumen corpuscular medio de 115.3 fL, CHCM de 34.5 g/dl, ancho de distribución eritrocitaria 21 % y plaquetas 162 x 10<sup>3</sup>/µl. DHL 1748 UI/l, BT 2.4 mg/dl, BD 1.1 mg/dl y BI 1.3 mg/dl, haptoglobinas 0 mg/dl, hemoglobina libre en plasma 42.9 mg/dl, reticulocitos 16 %. Se descartaron hemoglobinuria paroxística nocturna por citometría de flujo, infección por Parvovirus B19, enfermedades oncohematológicas mediante biopsia de hueso, encontrándose médula ósea hiper celular con alteración en la maduración de las tres series hematopoyéticas, negativa para células neoplásicas. Prueba de Coombs directa negativa, prueba de Coombs indirecta positiva (Cuadro II). Se estableció el diagnóstico de anemia

hemolítica por aloinmunización. Durante esta hospitalización se transfundieron nueve unidades de concentrado eritrocitario O RhD+ E-, S-. Egresó el 10 de marzo por mejoría clínica.

Reingresó a los siete días, nuevamente por síndrome anémico e ictericia. Los estudios de laboratorio mostraron hemoglobina de 8.2 g/dl; en esta ocasión se le transfundieron cuatro concentrados eritrocitarios; egresó dos días después por mejoría clínica y continúa en control en Consulta Externa.

## Discusión

La exposición individual a aloantígenos eritrocitarios después de una transfusión sanguínea, embarazo o trasplante, puede producir anticuerpos. Es frecuente la presencia de pruebas de compatibilidad positivas en pacientes que requieren soporte transfusional, vital en el manejo de pacientes con enfermedades hematológicas y malignas. La aloinmunización a antígenos eritrocitarios resulta de factores genéticos, adquiridos, dosis, ruta de administración e inmunogenicidad del antígeno.<sup>1,2</sup>

La inmunogenicidad se define como la habilidad de un antígeno a estimular la producción de anticuerpos correspondiente en un paciente que carece del antígeno. El antígeno D es el más inmunogénico<sup>1</sup>. La relativa inmunogenicidad de los antígenos de los grupos sanguíneos es estimada por la frecuencia de los anticuerpos<sup>3</sup>. Schonewille y colaboradores informaron que el anticuerpo más frecuente

**Cuadro II. Búsqueda de anticuerpos en suero**

Células	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	AT
12/08/2008	1+	-	1+	-	-	1+	-	gr	gr	1+	-	gr	1+	-	gr	-	-
20/02/2008	2+	-	3+	-	-	3+	-	gr	gr	3+	-	gr	2+	-	1+	-	-
27/02/2008	4+	-	4+	-	1+	4+	-	1+	1+	4+	-	1+	2+	-	1+	-	-

gr = débilmente positivo, - negativo, AT = autotestigo.

en 1778 pacientes aloimmunizados fue anti-E en 34 %, seguido de anti-Kell con 24.9 %; los anticuerpos del sistema Rh y Kell juntos representaron 73 % de los aloanticuerpos detectados y la frecuencia del anti-S fue de 2.3 %.<sup>1,4</sup>

Tahhan y colaboradores señalan que pacientes que requieren por largos periodos soporte transfusional mediante concentrados eritrocitarios por su enfermedad, como la paciente descrita, deben estudiarse en relación a otros antígenos diferentes del sistema ABO y D, como C, E, c, e y K, y brindar unidades compatibles con estos antígenos para prevenir la aloimmunización.<sup>5</sup> Por ello sería necesario fenotipar todas las unidades de concentrados eritrocitarios en el banco de sangre, además del sistema ABO, a todos los antígenos del sistema Rh (D, E, C, c, e). Sin embargo, la relación costo-eficacia, así como la cuestión de si realmente se suma seguridad al paciente, hace que esta conducta sea discutible.<sup>6,7</sup>

Una vez que un anticuerpo ha sido detectado por primera vez, como en esta paciente, debe ser bien documentado, y médicos y paciente deben tener conocimiento de la presencia de este anticuerpo, para evitar transfusiones sanguíneas incompatibles, especialmente si el tratamiento es llevado en varios hospitales.<sup>4,8</sup> De identificar previamente aloanticuerpos con significancia clínica, se debe seleccionar sangre carente de los antígenos relevantes para la transfusión,<sup>4,5</sup> que fue la conducta que se siguió en esta paciente para evitar la hemólisis; sin embargo, la paciente presentó hemólisis severa, si bien quienes se encuentran bajo quimioterapia exhiben menor respuesta de anticuerpos que los pacientes inmunocompetentes.<sup>4</sup> La misma conducta se debe tomar cuando la detección al anticuerpo conocido sea negativa y se tenga conocimiento previo del anticuerpo, para evitar reacciones hemolíticas transfusionales tardías.<sup>3</sup>

La persistencia de anticuerpos detectables serológicamente varía entre las personas y entre los anticuerpos. El tipo de inmunoglobulina y la cantidad del anticuerpo, así

como la sensibilidad del método de detección, son los principales factores que determinan la identificación pretransfusión. Así, el anticuerpo anti-E se detectó en 25 %, 120 meses después de la primera detección y el anti-S se detectó en más de 50 %.<sup>3</sup>

Por la especialización de los hospitales, los pacientes no siempre son tratados en forma similar y no existe comunicación entre los hospitales acerca de los anticuerpos existentes en los pacientes, y como los anticuerpos llegan a ser indetectables con el tiempo, el riesgo de una reacción hemolítica transfusional por unidades incompatibles se incrementa. Schonewille y colaboradores<sup>5</sup> informaron que 26 % de los aloanticuerpos eritrocitarios no fueron encontrados en más de una ocasión después de la primera detección.

El diagnóstico final en la paciente fue anemia hemolítica aloimmune refractaria a tratamiento.

## Referencias

1. Schonewille H, van de Wating L, Loomans D, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006;46:250-256.
2. Aristizábal-Aristizábal JM, Domingo-Torres J. Transfusiones en pacientes con pruebas de compatibilidad positivas y en aquellos con anemia hemolítica autoinmune. *Iatreia* 2007;20:379-387.
3. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion on patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion* 1999;39:763-771.
4. Giblett ER. A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion* 1961;1:223-228.
5. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR. Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1994;34:562-569.
6. Blumberg N, Ross K, Ávila E. Should chronic transfusions be matched for antigens other than ABO and Rh (D)? *Vox Sanguinis* 1984;47:205-208.
7. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J. Long-term follow-up of patients with leukemia receiving platelet transfusions: identification of a large group of patients who do not become alloimmunized. *Blood* 1981;58:1007-1011.
8. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. RBC antibody persistence. *Transfusion* 2000;40:1127-1131.